

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich

Arbeit unter Leitung von P.-D. Prof. Dr. H. U. Zollinger

Histologische Organveränderungen beim Kaninchen durch hohe Cortisondosen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der Universität Zürich

vorgelegt von

Maja Schmid-Bircher

von Hedingen (Kt. Zürich)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. von Meyenburg
und P.-D. Prof. Dr. H. U. Zollinger.

Zürich 1954

Erscheint in „Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie“
Bd. 114, H. 1 (1954).



*Nachdruck verboten.
Übersetzungsrecht vorbehalten*

VIII.

Histologische Organveränderungen beim Kaninchen durch hohe Cortisondosen

Von

Maja Schmid-Bircher

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich

Mit 9 Abbildungen im Text

(Eingegangen am 11. Juni 1953)

A. Einleitung

Die zunehmende Verwendung von Cortison bei der Behandlung von chronischen Krankheiten veranlaßte uns, die morphologisch faßbaren Veränderungen der normalen Organe unter hohen Dosen dieses Hormons im Tierversuch zu studieren.

Schon ANTOPOL hat an Mäusen ähnliche Untersuchungen durchgeführt. Wie KENDALL und KOCHAKIAN stellte er auch bei seinen Tieren einen Verlust an Körpergewicht während der Cortisontherapie fest, ferner eine Abnahme des Körperfettes und des für den Winter gespeicherten Fettes. Insbesondere war das Thymus- und Milzgewicht und in geringerem Maß auch das Gewicht der Speicheldrüse, der Nebennieren und der Hypophyse zurückgegangen. Einige Organe schienen kleiner geworden zu sein (Hoden, Samenblasen, Prostata und Ovarien). Acht seiner Tiere seien an Pseudotuberkulose erkrankt und vier an einer Erkältung im feuchten Stall gestorben. Schilddrüse und Hoden hat ANTOPOL auch histologisch untersucht. In der Thyreoidea fand er ruhendes Epithel und reichlich Kolloid, in den Hoden verschieden stark unterdrückte Spermiogenese.

SELYE beschreibt in seinem Werk über die Bedeutung der Nebenniere beim „Streß“ auch morphologische Veränderungen an Hypophyse, Nieren, Leber, Knochen, Lunge, Pankreas, Ovarien u. a., die durch Cortison hervorgerufen wurden. In seiner Arbeit über das Arthusphänomen hat auch TILLOTSON einige Organe von Kaninchen, die unter Cortisoneinwirkung standen, beschrieben (Lymphknoten, Thymus, Knochenmark, Nebenniere und Hypophyse) und dabei eindeutige aber unspezifische

histologische Veränderungen gefunden. Eine Übersicht der Wirkungen des Cortison im Stoffwechselgeschehen findet sich bei INGLE.

Außer diesen Gesamtdarstellungen liegen zahlreiche Spezialuntersuchungen an Einzelorganen oder an Organgruppen vor. Eine Anzahl von Autoren bearbeitete besonders die Cortisonwirkung auf das lymphatische System und auf die Antikörperbildung, eine andere die Veränderungen des mesodermalen Gewebes der Cutis und Subcutis bei der Bildung von Granulationsgewebe. Wieder eine andere Gruppe machte besonders den Fettstoffwechsel und die Leberveränderungen zum Objekt ihrer Untersuchungen, und in den letzten Jahren bemühte man sich vor allem, die Beziehungen von Hypophyse und Nebennierenrinde zu erfassen.

In manchen Punkten sind die Untersucher zu übereinstimmenden Ergebnissen gelangt. Einmal darf der Schwund des lymphatischen Gewebes als allgemein anerkannte Tatsache angesehen werden. Verschiedentlich wird berichtet, daß Cortison einen hemmenden Einfluß auf das Granulations- und Bindegewebe sowie auf das Wachstum der Epidermis mit ihren Anhangsorganen ausübt. Ebenso finden wir übereinstimmende Berichte über die Veränderungen des Zucker- und Fettstoffwechsels im Sinne einer Hyperglykämie und einer Hypercholestrinämie. Was indessen die Leberverfettung anbetrifft, wurde folgendes festgestellt: TILLOTSON, RICH. T. H. COCHRAN und MC GOON fanden beim Kaninchen beträchtliche Fettspeicherungen in der Leber. SELYE, HARTMANN und ANTROPOL, welche Mäuse und Ratten untersuchten, fanden nekrotische Entzündungsherde (Pseudotuberculosis murium) und atrophische Veränderungen.

Eine Glycogenüberlastung der Leber wird von ANTROPOL nicht erwähnt, jedoch von J. ETÉVÉ, BAKER und F. ALBRIGHT als belegte Tatsache hingestellt. – Auch die Veränderungen von Knochen, Knochenmark, Hoden, Ovarien und Nebennieren sind schon untersucht worden. Indessen liegen hier erst wenige gesicherte Ergebnisse vor. An Ratten wurde eine nur unbedeutende Hodeninvolution beobachtet bei einer Dosis von 3–10 mg Cortison/Tag (WINTER, RIGEON, BAKER), während ANTROPOL bei Mäusen deutliche, wenn auch verschieden starke Unterdrückung der Spermiogenese feststellte. Die Nebennierenrinde zeigte durchwegs deutliche Atrophie. Welche Schichten atrophisch werden, und wie sich ihr Fettgehalt verändert, ist noch nicht eindeutig erwiesen. Die meisten Autoren beschreiben eine Reduktion der Zona fasciculata und reticularis bei konstanter Größe der Zona glomerulosa. Der Fettgehalt der einzelnen Schichten nehme dabei entsprechend der Atrophie ab (INGLE, STEBBINS, WINTER, O'DONNELL). TILLOTSON dagegen beschreibt beim Kaninchen Auflockerung der kompakten Glomerulosastruktur in locker angeordnete tubuläre Formationen (ebenso WHITE). Bezüglich der gesamten Cortisonveränderungen im Organismus stellen SPRAGUE et al. fest, daß dieses Hormon bei genügend hoher Dosierung ein Cushing-sches Syndrom hervorrufe.

B. Material und Methodik

Im ganzen verwendeten wir 10 unbehandelte Kaninchen als Kontroll- und 20 Cortisontiere. Unter diesen letzteren waren 8 Tiere nur mit Cortison behandelt worden, und zwar hatte diese Gruppe 12,5 mg/kg Cortison während 11–19 Tagen erhalten. Eine zweite Cortisongruppe umfaßte 12 ausgewachsene Kaninchen, welche während 7–22 Tagen zwischen 6,25 und 25 mg Cortison erhalten hatten. Diese Tiere waren seinerzeit in einem anderen Versuch zur Untersuchung der Cortisonwirkung auf die Masugi-Nephritis verwendet worden (ZOLLINGER, SPÜHLER und

ENDERLIN). Um die Folgen der Masugi-Nephritis auf die inneren Organe möglichst von den Cortisoneffekten trennen zu können, verglichen wir diese Cortisonbehandelten Masugi-Tiere mit unbehandelten Kaninchen einerseits und mit den oben beschriebenen 8 Tieren der ersten Gruppe andererseits. Es ergab sich, daß eine derartig kurz dauernde Masugi-Nephritis (max. 18 Tage) an Knochenmark, Lymphknoten, Knochen, Genitalorganen und Leber keine faßbaren Veränderungen aufweist. In dieser Beziehung sind die Tiere der Masugi-Gruppe ohne weiteres verwendbar. Dagegen haben wir aus Sicherheitsgründen die Veränderungen von Hypophyse

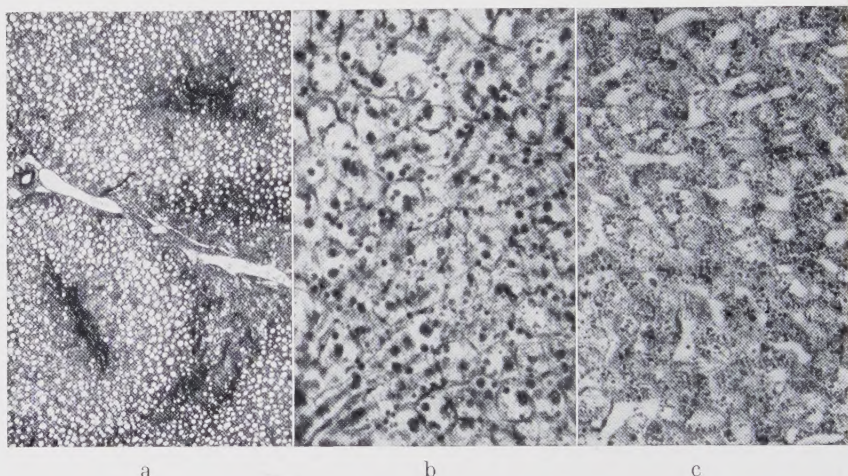


Abb. 1. Leber nach 15 Tagen Cortisonbehandlung (12,5 mg/kg/Tag).

a) Vakuolenbildung (HE).

b) Sudanfärbung: Die dunklen Fetttropfen füllen nicht die ganzen Vakuolen aus.

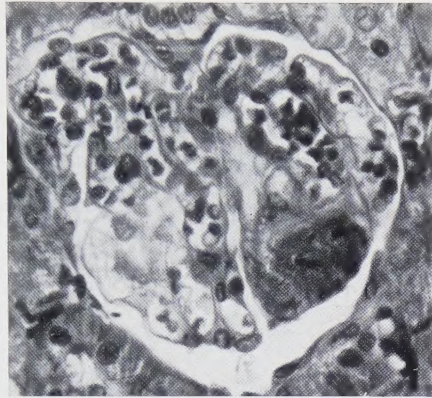
c) Glykogenfärbung: Reichlich Glykogenkörnchen.

und Nebennieren nur bei den reinen Cortisontieren weiter ausgewertet. Die im folgenden angeführten Abbildungen stammen auch durchwegs nur von reinen Cortisontieren.

C. Die mikroskopischen Befunde

1. Die Leber (Abb. 1). Das Lebergewicht, das beim Kaninchen normalerweise 3–4% des Körpergewichts ausmacht, betrug in 8 von 14 Cortisonfällen 5–8%. Schon mit bloßem Auge war bei 3 Tieren eine Leberverfettung zu sehen. Unter dem Mikroskop zeigt sich eine enorme Glykogen- und Fettspeicherung. Die Zellen sind aufgetrieben, die Kerne zur Seite gedrückt. Das Plasma erscheint heller als gewöhnlich. Die Zellen sind so überladen, daß auch die Zellbalken dichter aneinander anschließen. Behandelt man die Schnitte mit Sudan III, so färben sich hauptsächlich in der Peripherie der Läppchen zahlreiche kleine Tröpfchen. In 11 von 19 Fällen liegen auch doppelbrechende Elemente vor. Die Zellen sind zudem durchsetzt von zahlreichen Glykogenkörnchen, die gelegentlich auch in den Zellkernen sitzen. Die Läppchenstruktur ist dabei gewahrt, und sowohl Aussehen als Verteilung von Bindegewebe, Gallenkapillaren und Gefäßen ist regulär. Bei den Kontrollkaninchen finden sich in 3 von 16 Fällen Vacuolen.

Abb. 2. Niere eines Cortisonkaninchens (wie Abb. 1): Unregelmäßige Dilatation der Glomerulumschlingen mit Schlingenthrombose rechts unten.



2. Die Nieren (Abb. 2). Mäßig zahlreiche Glomerula zeigen Schlingen, die unregelmäßig dilatiert und hyperämisch sind. In ihnen haben sich verschiedentlich kleine Thromben gebildet, die das Kapillarlumen verschließen. Leukozyten sind nur spärlich an diesen Stellen. Die Basalmembran der Glomerulumschlingen sowie die Bowmannsche Kapsel sind nicht verdickt. Das interstitielle Gewebe ist nicht vermehrt und enthält keine entzündlichen Infiltrate. Auch die größeren Gefäße und die Tubuli zeigen keine Besonderheiten.

3. Die quergestreifte Muskulatur (Abb. 3). Sie ist auffallend verändert bei 11 und fraglich bei 3 von 18 untersuchten Fällen. Einzelne Muskelfasern sind aufgetrieben, heller eosinophil gefärbt und glänzend ohne Querstreifung und Fibrillen-

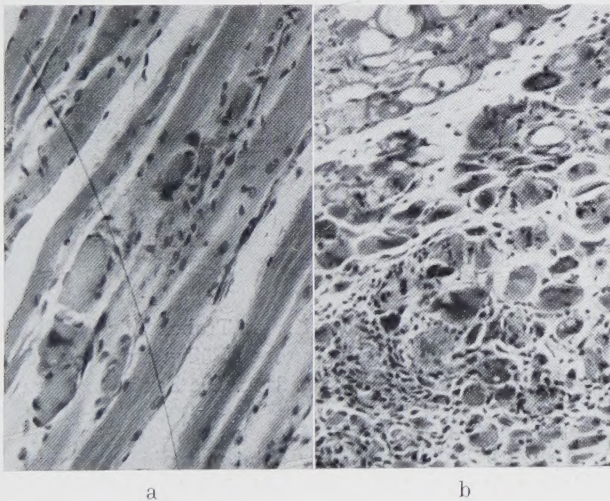


Abb. 3. a) Vershmälerte Muskelfasern, leere Sarkolemm scheiden und Fasern mit schollig degenerierten Stellen, in denen die Quer- und Längsstreifung nicht mehr sichtbar ist (HE). (15 Tage 12,5 mg Cortison/kg/Tag.)
b) Bild des „Trümmerhaufens“. (HE).

struktur. Andere Muskelfasern weisen ein Protoplasma auf, das in wabiger Auflösung begriffen ist, die Kernmembran ist am Verschwinden und um die degenerierte Masse reiht sich ein Kranz von Phagozyten. Ist der Abbau weiter fortgeschritten, so bleibt

ein Trümmerhaufen von schmalen Fasern und leeren Sarcolemmscheiben neben kurzen und breiten Bündeln noch nicht angegriffener Muskulatur zurück.

4. Das Myokard zeigt in den 17 untersuchten Fällen keine der Erscheinungen, die wir bei der Skelettmuskulatur beobachtet haben. Sechs Fälle jedoch weisen entzündliche Veränderungen auf; zweimal myokarditische Herde, zweimal eitrige Perikarditis und zweimal Perikardergüsse.

5. Die Milz. Im Vergleich zum normalen Milzgewicht des Kaninchens (0,1 bis 0,3% des Körpergewichts) beträgt dieses bei den Cortisontieren in 11 von 19 Fällen nur noch etwa ein Viertel, also 0,025%. Durch die starke Reduktion der Lymphfollikel (15 von 20 Fällen) bekommt die Milz im mikroskopischen Schnitt ein ein-

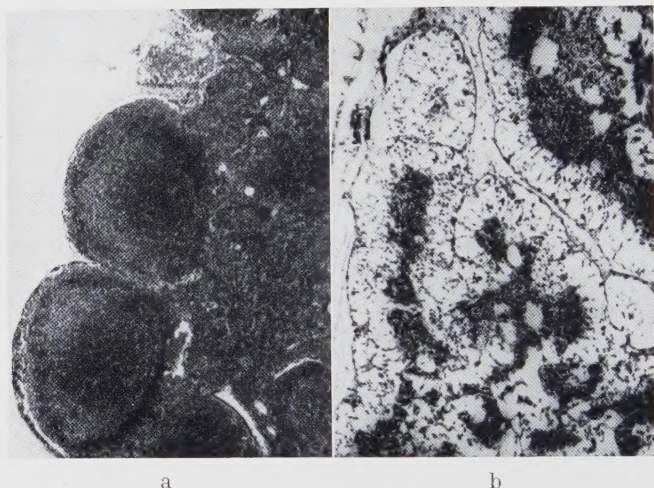


Abb. 4. a) Lymphknoten eines Normaltieres (HE).

b) Atrophische Lymphfollikel und Sinuserweiterung bei Cortison-Kaninchen (11 Tage 12,5 mg Cortison/kg/Tag).

förmiges Aussehen, indem die nicht verbreiterten Trabekel das Bild beherrschen. Die Pulpa ist mäßig zellreich und enthält in einzelnen Fällen vermehrt polymorphkernige Leukozyten. Das Retikulum ist nicht atrophisch. Die Zentralarterien erscheinen unverändert und nicht hyalinisiert.

6. Die Lymphknoten (Abb. 4). Betrachtet man die Lymphknoten von „Cortison-tieren“ mit bloßem Auge, so fällt einem auf, daß die Rinde viel schmäler ist, als bei einem normalen Lymphknoten. Die Konturen sind nicht rundlich ausgebuchtet, sondern flach und etwas runzlig. Im Mikroskop erkennt man stark geschrumpfte Lymphfollikel und Markstränge, in denen dicht gedrängt die zum großen Teil pyknotischen Lymphozyten liegen. Rand- und Intermediärsinus sind weit geöffnet, aber größtenteils „leer“. Das Retikulum erscheint nicht verändert, nur tritt es stärker hervor, da das Gewebe an Rundzellen verarmt ist.

7. Das Knochenmark (Abb. 5) zeigt den Befund, wie er bei hoher Dosierung von Cortison in 14 von 17 Fällen zu erkennen ist: es besteht eine eindeutige Reduk-

tion des Zellgehaltes zugunsten des Fettmarkes. Die einzelnen Bestandteile des roten Markes sind schätzungsweise ziemlich gleichmäßig betroffen. Am wenigsten vermindert scheinen die Megakaryozyten. Die Retikulumzellen sehen unverändert aus.

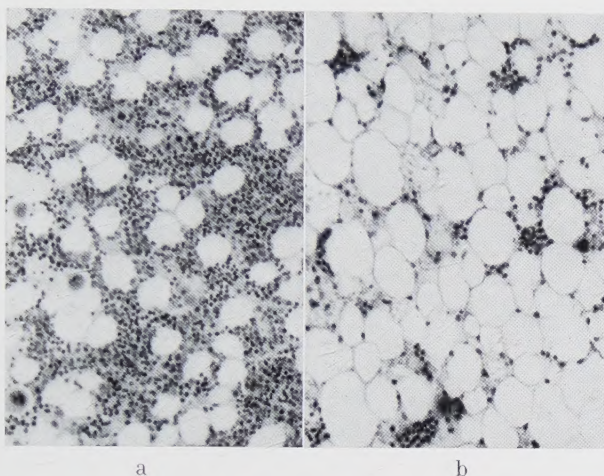


Abb. 5. a) Normales Knochenmark (HE).
b) Knochenmarksatrophie und relative Zunahme des Fettmarkes (HE).
(9 Tage 12,5 mg Cortison/kg/Tag).

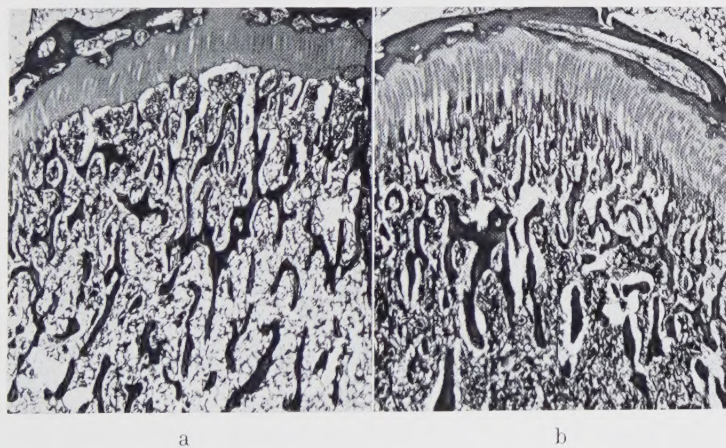


Abb. 6. a) Tibiaepiphyse eines Kontrolltieres (HE). Regelmäßige Knorpel-Knochengrenze mit zahlreichen Knochenbälkchen.
b) Tibiaepiphyse nach 25tägiger Verabreichung von 12,5 mg Cortison/kg/Tag. Verminderung der enchondralen Verknöcherung: Knorpelsäulen sehen wie „abgesichert“ aus (HE).

8. Der Knochen (Abb.6). Schon während des Lebens fiel bei 2 Cortisontieren das Auftreten von Spontanfrakturen auf. Nach dem Tod haben wir Rippen- und Tibiaepiphysen von 18 Kaninchen histologisch untersucht und von einigen auch

Röntgenbilder angefertigt. Bei der mikroskopischen Untersuchung stellt sich heraus, daß in den meisten Fällen eine leichte Verschmälerung des Epiphysenknorpels, eine gewisse Unordnung in den Knorpelsäulen, aber vor allem eine starke Reduktion der enchondralen Verknöcherung vorliegt. Die Knorpelsäulen gehen nicht einzeln in je ein Bälkchen über, sondern sehen wie abgesichert aus, nur mehrere zusammengerafft ergeben ein Spongiosabälkchen. – Im Röntgenbild ist andeutungsweise eine Osteoporose sichtbar in den Wirbelkörpern, im oberen Teil der Scapula und zum Teil in den Femurmetaphysen.

9. Die Gonaden. a) Hoden (Abb. 7). Bei 7 von 11 untersuchten männlichen Tieren sind die Samenkanälchen enger und zellärmer, als bei den Kontrollkaninchen. Die Schichtdicke des Samenepithels beträgt durchschnittlich noch zwei bis drei Reihen statt fünf bis sechs. Die verbleibenden Spermatogonien und -zyten weisen zum

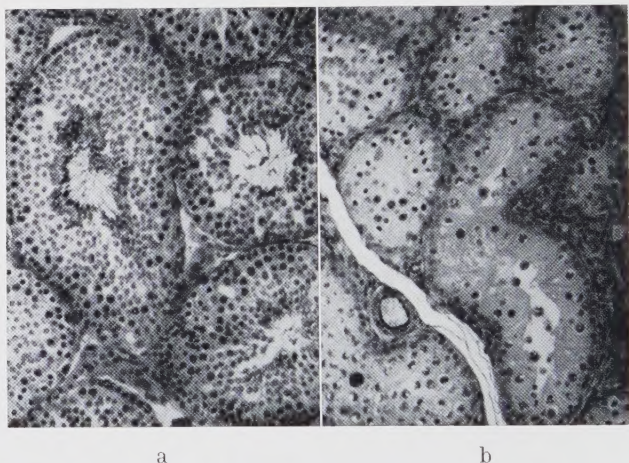


Abb. 7. a) Normale Hodenkanälchen (HE).

b) Starke Hemmung der Spermiogenese bei einem Kaninchen, das 18 Tage lang 12,5 mg Cortison/kg/Tag/ erhielt.

Teil Pyknose auf. Reife Spermien sind nur noch wenige vorhanden. Das Interstitium erscheint etwas ödematös durchtränkt. Die Leydigzellen und die Ductuli epididymidis sind nicht eindeutig verändert. b) Ovarien. Auch an ihnen fällt eine Tendenz zur Atrophie auf. Die behandelten Tiere zeigen atretische Follikel jeder Größe, während sich solche bei den Kontrolltieren nur selten finden. Bei den in der Reifung vorgedrungenen Follikeln fehlt der Cumulus oophorus, aber auch schon die Primordialfollikel zeigen Zerfall der Eizelle mit etwas Pigmentbildung. In den atretischen Follikeln sind einwandernde Fibrioblasten zu sehen.

10. Operationswunden. Die untersuchten Schnitte lassen eine deutliche Verzögerung der Wundheilung erkennen, obwohl die Verletzung bereits 14 Tage alt ist.

11. Am Magendarmkanal können außer einem auffälligen Befallensein entzündlicher oder parasitärer Art und einer Atrophie der Lymphfollikel keine Veränderungen festgestellt werden.

12. Die Nebenniere (Abb. 8). Nach den Berechnungen von JAFFÉ beträgt das Gewicht der Kaninchennebennieren 0,14–0,28% des Körpergewichtes. 13 von 16

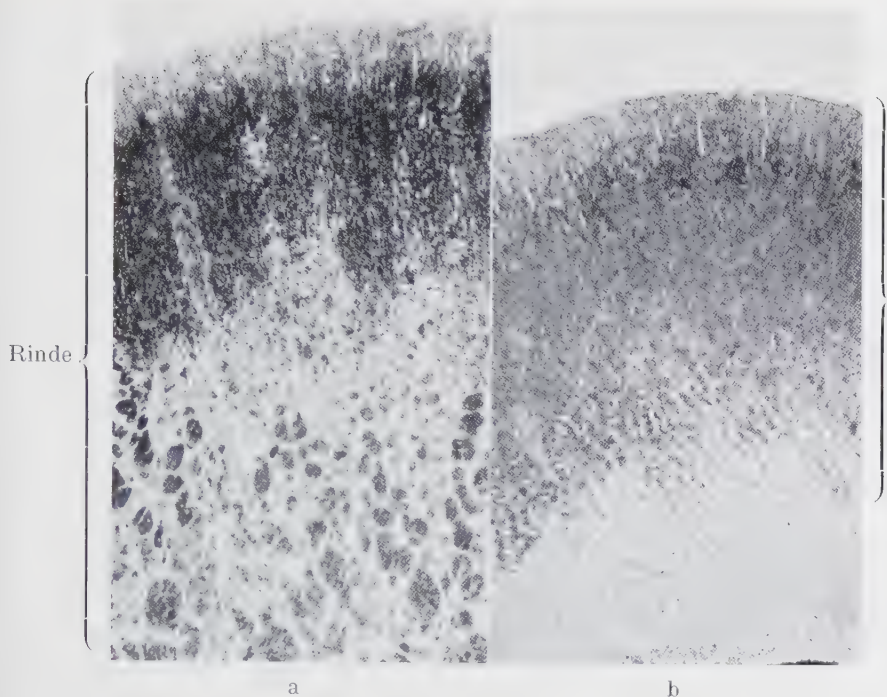


Abb. 8. a) Normale Nebennierenrinde (Sudan).

- b) Auffällige Verschmälerung der Nebennierenrinde, besonders der Zona reticularis, unter 11tägiger Cortisonbehandlung (12,5 mg/kg/Tag). Die Zellbalken verlaufen weniger gerade radiär und bekommen in der Zona glomerulosa ein leicht tubuläres Aussehen. (Sudan, gleiche Vergrößerung wie a). (Der Unterschied im Fettgehalt erscheint stärker als er ist, weil Schnitt a etwas dicker und seine Färbung frischer ist als bei b.)

unserer Cortisoniere hatten Nebennieren, die weniger als 0,14% wogen. Im histologischen Schnitt wird die Atrophie deutlich an einer Verschmälerung der ganzen Rinde. Auch der Lipoidgehalt ist vermindert gegenüber der Norm. Die normalerweise glatt- und langgestreckte Zona glomerulosa und fasciculata erscheint wie „gestaucht“. In gewissen Präparaten hat man den Eindruck, die Zellen seien kleiner und dichter beisammen als bei den Vergleichsfällen. Die länglich ovoiden Zellen der Zona glomerulosa sind tubulär verformt; sie enthalten fast kein Fett mehr. Aber auch die Stellung der Zellbalken in der Zona fasciculata ist ungeordnet. In dieser Schicht ist der Gehalt an Sudan-positivem Material am wenigsten reduziert. Auch die Zona reticularis ist verändert. Während normalerweise ganze Zellgruppen und Lipoidschollen von den innersten Partien abgegeben und vom Mark aufgenommen werden, brechen hier die Zellstränge brüsk ab. Sie sind ebenfalls ziemlich fettarm.

An den nephrektomierten Tieren, die nach der Operation kein Cortison mehr erhielten, ist eine weitgehende Normalisierung der Nebennieren eingetreten.

13. Die Hypophyse (Abb.9). Die über den ganzen Vorderlappen zerstreuten acidophilen und chromatophoben Zellen erscheinen unverändert. Hingegen zeigen die

auf dem Schnitt bandförmig um den Hinterlappen angeordneten basophilen Zellen einen kleineren Plasmaleib und undeutlichere Zellgrenzen. Auch die Granula sind nicht so fein dispers und locker verteilt, wie bei den normalen Organen, sondern etwas vermindert und wie zusammengeballt. Einzelne Zellen sind pyknotisch.

Auch an der Hypophyse lassen sich bei den Tieren, bei welchen das Cortison nach der Nephrektomie abgesetzt wurde, wieder zahlreichere fein-granulierte Zellen erkennen. Ebenso erscheint „das Band der Basophilen“ wieder breiter.

14. Infektionen. Es fiel uns auf, daß bei den mit Cortison behandelten Kaninchen im ganzen Körper Infektionen auftraten, obwohl diese Tiere gleich gehalten wurden wie alle übrigen. Ein Fall zeigte 10 Tage nach Nephrektomie einen seröshämorrhagischen Peritonealerguß, einen Leberabszeß, Milzabszesse, Muskelabszesse, ausgedehnte pneumonische Herde, Myokarditis und Phlegmone des Magens. Ein

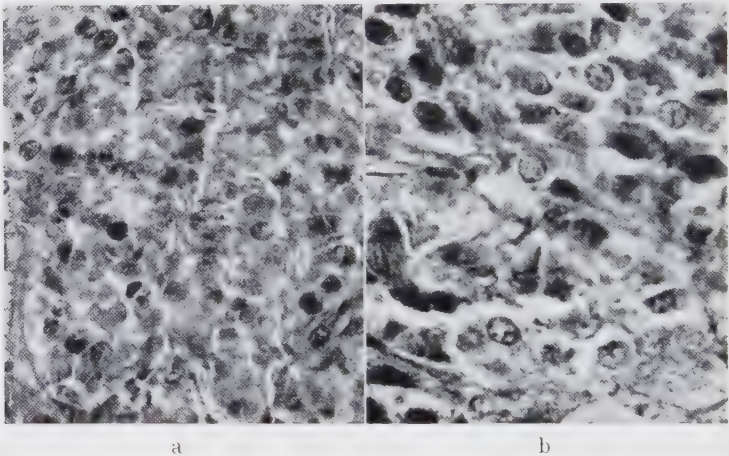


Abb. 9. a) Adenohypophyse eines normalen Kaninchens. Vereinzelte basophile Zellen (Azan).
b) Bei einem Kaninchen, das 11 Tage lang 12,5 mg Cortison/kg/Tag erhielt: Zellen mit verschmälertem Plasmaleib und gröberer Granulierung; pyknotische und einige in Auflösung begriffene Zellkerne (Azan).

anderes Kaninchen litt an einer ausgedehnten Pseudotuberculosis rhodentium von Blinddarm, Mesenteriallymphknoten, Milz und Leber. Abszedierende Pneumonien traten ferner bei drei Cortisonkaninchen auf, einmal mit einer eitrigen Pericarditis. Ein anderer Fall wies auf dem Mesocolon einen Fibrinbelag auf, unter welchem sich ein abszeßartiger Herd verbarg. Das Coecum war oedematös und die Milz mäßig entzündlich verändert. Auch in der Lunge fanden sich interstitielle und alveolär-pneumonische Herde. Ein weiterer Fall von ziemlich ausgedehnter Pneumonie zeigte außerdem noch eine Myokarditis.

D. Besprechung

Wenn wir die durch Cortison im Organismus bewirkten Veränderungen betrachten, fällt uns auf, daß sie unter einigen Hauptgesichtspunkten erfaßt werden können. Einerseits liegen Störungen des gesamten

Stoffwechsels vor. Andererseits wirkt das Cortison direkt auf die Zellen und auf die Zellbildung. Ferner werden auch die komplizierten Vorgänge der Infektionsabwehr und der Wundheilung beeinflusst.

Wir wollen nun die einzelnen Befunde besprechen, indem wir sie mit den bisherigen Ergebnissen der Forschung vergleichen, um anschließend auf ihre Genese einzugehen.

Zunächst die Organe, die deutliche Spuren eines veränderten Stoffwechsels zeigen. Unser Befund einer gleichzeitigen Glykogen- und Fett-speicherung in der Leber bestätigt einerseits die Feststellung einer Leber-verfettung, die COCHRAN und MCGOON beim Kaninchen machten, ander-seits die Tatsache der hepatischen Glykogenese nach Cortisoninjektion und die Befunde von ETÉVÉ und ZERVOYANNIS. SELYE und ANTOPOI haben keinen vermehrten Fettgehalt der Leber beobachtet, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß sie Ratten und Mäuse untersuchten.

Die merkwürdigen Veränderungen, die wir am Glomerulumapparat der Nieren fanden, stimmen mit den Beobachtungen SELYES an Ratten überein. Auch er fand hyperämische Glomerula mit unregelmäßig dila-tierten Schlingen, in denen sich stellenweise kleine Thromben bildeten. Ebenso beschrieb er die Bildung von Hämoglobin- und Erythrozyten-zyklindern in den zugehörigen Tubuli. Jedoch fand er bei seinen Tieren noch gröbere Veränderungen, nämlich beginnenden Zerfall und Hyalini-sation der Glomerulumschlingen mit Blutung in den gedehnten Kapsel-raum.

Was nun den Muskelbefund anbelangt, so sieht er einer Zenkerschen Degeneration sehr ähnlich. Es bilden sich in den Muskelfasern helle homo-gene Stellen, an denen die Längs- und Querstreifung nicht mehr sichtbar ist. Die Schollen werden durch Phagozyten abgebaut, so daß zuletzt nur die Sarcolemmscheiden wie leere Schläuche übrigbleiben. Dieser Prozeß kann gleichzeitig große Partien oder auch nur Teile einzelner Fasern be-fallen. ELLIS hat in seiner kürzlich erschienenen Arbeit dasselbe festgestellt, und als mögliche Folge eines Kaliummangels in der Muskulatur (39,9 m Eq/100 gm durchschnittlich anstatt 54,0) zu deuten versucht. KENDALL beschrieb „Areas of necrosis“ an Herz- und Skelettmuskulatur von nor-malen Mäusen, denen er Cortisontabletten implantiert hatte. Das Myo-kard unserer Kaninchen hat keine solchen degenerierten Bezirke gezeigt.

Der zerstörende Einfluß auf gewisse Zellen und die Hemmung der Zellbildung ist am Wegschmelzen des lymphatischen Gewebes zu sehen. Eindrücklich kommt diese typische Wirkung der vermehrten Gluco-kortikoide in Milz, Lymphknoten und Thymus zur Darstellung. Beson-ders die Randpartien der Lymphfollikel sind fast völlig entleert, aber auch die Reaktionszentren zeigen Pyknose. Indessen konnten wir im

Gegensatz zu TEILEN, ENGBACH und SIMONSEN keine hyaline Umwandlung des Milzretikulums feststellen. Eine Retikulumatrophie, wie BAKER sie bei Ratten beschrieben hat, ließ sich nicht erkennen.

Die schwere Atrophie des roten Knochenmarks wurde von BAKER bei Ratten und von TILLOTSON bei Kaninchen gefunden, und zwar schon nach kleiner Dosis von Cortison. QUITTNER und andere berichten jedoch bei starken Cortisondosen von einer Vermehrung der zellulären Elemente im Knochenmark von Mäusen und von einer Proliferation besonders der reifen Zellen. ROSENTHAL und ETESS fanden am menschlichen Knochenmark bei einer Gesamtdosis von 900–1600 mg Cortison keinerlei Veränderungen. Der Knochenmarksatrophie, von der die Megakaryozyten am wenigsten betroffen sind, entspricht es, wenn im Blut die polynukleären und eosinophilen Leukozyten abnehmen, die Thrombozyten hingegen nicht. Beim Cushingschen Syndrom zeigt zwar das Blutbild eventuell eine geringe Leukozytose und Neutrophilie, besonders bei Polyglobulie als Zeichen einer Knochenmarksreizung. Im Alarm- und Erschöpfungszustand tritt aber nach SELYE eine Leukopenie ein. Ein all diesen Störungen gemeinsames Symptom ist es, wenn die eosinophilen Zellen absinken, die Thrombozyten dagegen konstant bleiben oder ansteigen.

Die Osteoporose erinnert wieder an das Cushingsche Syndrom. Dieses Symptom ist hier keineswegs selten zu finden. ASLING hat auch an hypophysektomierten Ratten unter ACTH-Wirkung gewisse Anzeichen einer Osteoporose beobachtet. Wahrscheinlich wird die Osteoblastentätigkeit durch den proteinkatabolischen Effekt der Glucokortikoide resp. durch die antianabolische Wirkung des „S“-Hormons gehemmt (SELYE und ALBRIGHT).

Wenn wir eine recht ausgeprägte Hemmung der Spermiogenese fanden, so sind damit die Ergebnisse von INGLE und ANTOPOL bei Ratten und Mäusen bestätigt. Was die Ovaratrophie anbelangt, so würde unser Befund mit dem von SELYE bei Ratten übereinstimmen. Wiederum läßt sich die Analogie mit dem Cushingschen Syndrom nicht von der Hand weisen, denn es ist für dieses typisch, daß Libido und Potenz nachlassen und Amenorrhoe auftritt.

Ist die Wundheilung bei unsern Cortison-Tieren in allen Elementen gehemmt (geringes leukozytäres Exsudat, verminderte Fibroblastenproliferation und Kapillarbildung), so entspricht das den Beobachtungen, die SPAIN an Mäusen und RAGAN an Kaninchen machte.

Die klinischen Angaben über den Magen-Darmkanal, nach denen häufiger Ulcera und Perforationen auftreten, ließen vermuten, daß die Mucosa verschmälert und stellenweise durchbrochen sei und daß sie hämorrhagische Partien aufweise. Unsere Cortisoniere litten aber größtenteils an intestinalen Infektionen und In-

festationen, so daß die von uns beobachteten Epithelveränderungen wohl weitgehend hierauf zurückzuführen sind. So war es nicht möglich, die Beobachtungen von BAKER zu bestätigen, der im Magen die Mucosa deutlich verschmälert fand, in den Epithelzellen des Duodenum Vakuolen feststellte und das Epithel vom Bindegewebe abgehoben sah.

Wenn wir eine ausgesprochene Nebennierenatrophie fanden (Gewichtsverlust und Verschmälерung des Cortex), so deckt sich das mit den Ergebnissen in der Literatur. Bezüglich der Umwandlung der Zellstränge in den einzelnen Zonen können wir die Beobachtungen TILLOTSONS bestätigen. Auch er sah statt der kompakten ovoiden Glomerulosazellgruppen locker angeordnete tubuläre Formationen. Verminderten Fettgehalt stellte er nur in der Zona glomerulosa und in den äußeren Zona fasciculata fest. In Letzterer seien außerdem die Zellstränge leicht auflockert. Bei unseren Tieren ist allerdings die innere Zona reticularis auch stark atrophisch: Die ganze Partie der in Auflösung begriffenen Zellinseln fehlt.

Auch in der Hypophyse hat TILLOTSON dieselben Veränderungen festgestellt wie wir: Die basophilen Zellen sind verkleinert, undeutlich begrenzt und weniger stark granuliert; die Granulierung ist gröber und weniger gleichmäßig verteilt.

Während wir beim Morbus Cushing meistens ein basophiles Adeom oder eine Hypertrophie der Nebennierenrinde vor uns haben, läßt das von außen zugeführte Cortison beide Drüsen in Funktion und Größe zurückgehen.

Es wurde schon öfters darauf hingewiesen, daß Cortison die Infektionsgefahr erhöht, sobald es übermäßig produziert oder verabreicht wird (ABERNATHY, ANTROPOL, HEDINGER und viele andere). TURNER und HOLLANDER stellten fest, daß sich künstliche Infektionen im Körper unter Cortison viel rascher ausbreiten, mögen sie nun durch Viren, Bakterien oder Protozoen verursacht sein.

Wir wollen nun auf die Genese der oben diskutierten Erscheinungen eintreten und dabei zuerst den Stoffwechsel ins Auge fassen. Wenn wir annehmen, Cortison beeinflusse primär den Zuckerstoffwechsel, so läßt sich durch Vergleich mit dem Diabetes mellitus erklären, daß gleichzeitig der Fettstoffwechsel gestört wird. Bei diesem wird ja aus Zucker Fett gebildet — wahrscheinlich auch über das Glykogen — sobald ein gewisser Glykogengehalt der Leber überschritten ist. Exzessive Glykogenspeicherung und Verfettung der Leber unserer Cortisontiere sind wohl auf diese Weise ohne weiteres zu erklären.

Die soeben erwähnten Vorgänge ziehen nun auch den Eiweißstoffwechsel in Mitleidenschaft. Wie beim Diabetes tritt Neoglykogenese aus

Aminosäuren auf. Dieser Vorgang mag neben dem durch Cortison bewirkten Gewebszerfall eine vermehrte Stickstoff- und Harnsäureausscheidung durch die Nieren zur Folge haben. Erhöhte Harnsäure- und Kreatininausscheidung unter Cortisonwirkung wurde denn auch von verschiedenen Autoren festgestellt (SPRAGUE, INGBAR, FORSHAM u. a.). Es wäre an sich denkbar, daß der Filtrationsapparat der Niere darunter leidet, so daß es dadurch zu den beobachteten Schlingenveränderungen kommen würde. Uns scheint aber eine direkte Wirkung des Cortisons auf die Kapillarmembranen näherliegend.

Bei der Genese der Muskelveränderungen muß man neben den erwähnten Störungen des Eiweißstoffwechsels auch einen eventuellen Kaliummangel berücksichtigen. Dieser könnte durch die Veränderungen des Zuckerstoffwechsels bedingt sein, oder aber auch auf direkter Wirkung des Cortisons auf den Ionenhaushalt beruhen. So gibt VERZAR an, daß Glykogenbildung aus Hexose-Phosphorsäure parallel mit einer vermehrten Kaliumbildung verlaufe. Je mehr Glykogen gebildet wird, desto mehr Kalium wird benötigt und z. T. dem Gewebe entzogen.

Neben diesen Stoffwechselwirkungen des Cortisons — und nicht sicher von ihnen zu trennen — besteht nach heute allgemein anerkannter Auffassung eine zytostatische Fähigkeit des Cortisons. In zahlreichen Organen treten dementsprechend Blockierung der Zellteilung, Atrophie der Gewebe und sogar Zellzerfall auf. Bemerkenswert sind die Beobachtungen von DOUGHERTY sowie von STUDER und FREY, nach welchen die Mitosen unter Cortison meist in der Metaphase arretiert werden. Die Atrophie des Knochenmarks, der Keimdrüsen, der Haut und des Granulationsgewebes sowie der Osteoblasten wird damit verständlich.

Weiter ließe sich aber auch an eine Störung des Gleichgewichtes zwischen anabolischen (Oestrogen und Androgen) und antianabolischen Steroiden („S“-Hormon) als Ursache für die Hemmung der Zellvermehrung denken, wie es ALBRIGHT zur Erklärung der verminderten Osteoblastentätigkeit darlegte.

Die Nebennierenveränderungen deuten wir als Folge des künstlich stark erhöhten Cortisonspiegels, welcher die Nebennierenrinde an der weiteren Bildung und Abgabe von Glukocorticoiden hindert und die ACTH-Produktion in der Hypophyse aufhält. Einerseits atrophiert die Zona reticularis, und die Anordnung der Zellstränge der Zona fasciculata wird unregelmäßig. Andererseits wird die Hormonproduktion nicht mehr weiter angeregt, so daß die Zellen kleiner werden und weniger Lipoid enthalten. — Die Veränderungen der Hypophyse müssen wohl am ehesten als Zeichen einer herabgesetzten Funktion der basophilen Zellen

gedeutet werden, welche ihrerseits zwanglos auf den erhöhten Glukocorticoidspiegel im Blut zurückgeführt werden kann.

Hypophyse und Nebennierenrinde erholen sich, sobald die Cortisonzufuhr aufhört. Diese Reversibilität ist vergleichbar mit der Heilung des Morbus Cushing nach Entfernung eines basophilen Adenoms bzw. einer pathologisch veränderten Nebenniere.

Da das Cortison das lymphatische System angreift, werden weniger Antikörper gebildet, daher die stärkere Anfälligkeit Infektionen gegenüber. Es kann unter Cortison keine Antigen-Antikörperreaktion mehr zustande kommen, so daß sich die Erreger ungehindert vermehren können. Dazu kommt selbstverständlich noch die reduzierte bzw. völlig aufgehobene Fibroblastenproliferation, wodurch eine Einkapselung der Herde verunmöglicht wird. Schließlich ist auch daran zu erinnern, daß die Phagozytose gehemmt wird. Diese Wirkungen des Cortisons erklären die enorme Anfälligkeit behandelter Tiere Infekten gegenüber.

Zusammenfassung

Es werden die histologischen Organveränderungen bei Kaninchen beschrieben, welche während 7–22 Tagen mit 6,25–25 mg Cortison pro kg pro Tag behandelt worden waren. Als Folge von Störungen des Stoffwechsels und des hormonalen Gleichgewichtes tritt gesteigerte Fett- und Glykogenspeicherung in der Leber auf. Ferner finden wir Veränderungen an den Glomerula der Niere und eine der Zenker-Degeneration ähnliche schwere Muskelschädigung der Skelettmuskulatur. Eine direkte Wirkung des Cortisons auf die Zellen äußert sich in Atrophie des Lymphgewebes, des Knochenmarks, des Samenepithels und in einer Follikelatrophie des Ovars. Am jugendlichen Knochen ist eine Verringerung der enchondralen Verknöcherung feststellbar. Die Nebennieren sind atrophisch. Sie zeigen eine verschmälerte Zona fasciculata und reticularis mit vermindertem Fettgehalt sowie eine Umwandlung der geraden vertikalen Bänder der Zona glomerulosa in tubuläre Formationen. Ferner lassen die basophilen Zellen der Hypophyse verminderte und etwas gröbere Granula sowie undeutliche Zellgrenzen erkennen.

Zufolge Störung der Antikörperbildung einerseits und Unterdrückung der reaktiven Zellproliferation andererseits erliegen die Cortisontiere sehr häufig Infekten des Magendarmkanals, der Luftwege und der inneren Organe.

Grundsätzlich bestätigen unsere Versuche, daß das Cortison sicher den Zucker- und damit auch den Fettstoffwechsel stört und andererseits direkt auf die Zellen im Sinne einer Proliferationshemmung einwirkt. Wie diese letztere Funktion zustande kommt, ist noch nicht völlig abgeklärt.

LITERATUR

- ABERNATHY, R., J. Clich. Invest. **30**, 626 (1951).
 ADLERSBERG, D., J. Am. Med. Assoc. **144**, 909 (1950).
 —, und SCHAEFER, L. E., DRITCH, R., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **74**, 877 (1950).
 ALBRIGHT, F., Recent Progress Horm. Res. **1**, 293 (1947).
 —, Ann. Int. Med. **27**, 861 (1947).
 ANTOPOL, W., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **73**, 262 (1950).
 ASHING, C. W., et al., Endocrinology **48**, 534 (1951).
 BAKER, B. C., INGLE, D. J., LI, C. H., EVANS, H. M., Anat. Rec. **102**, 313 (1948).
 — — —, Am. J. Anat. **88**, 313 (1951).
 —, et al., Amer. J. Anat. **82**, 75 (1948).
 —, Rec. Progr. Horm. Res. **7**, 331 (1952).
 BANGHAM, A. D., Brit. J. Exp. Pathol. **32**, 77 (1951).
 COCHRAN, RICH. T. H., und MCGOON, Bull. J. Hopkins Hosp. **88**, 101 (1951).
 DOUGHERTY, Th. F., und WHITE, ABR., Am. J. Anat. **77**, 81 (1945).
 — —, J. Labor. a. clin. Med. **32**, 584 (1947).
 O'DONNELL, W. M., et al., AMA Arch. Int. Med. **88**, 28 (1951).
 ELLIS, J. T., Amer. J. Path. **28**, 542 (1952).
 ETÉVÉ, J., und ZERVOYANNIS, S., Presse Médicale **12**, 248 (1952).
 HEDINGER, CHR., Schweiz. Med. Wschr. 1952, 1053, 41.
 JAFFÉ, R., Anat. u. Path. d. Spontanerkrankungen der kleinen Laborat.-Tiere.
 S. 369, Springer, Berlin, 1931.
 INGBAR, S. H., J. Lab. a. Clin. Med. **38**, 533 (1951).
 INGLE, D. J., J. Clin. Endocrin. **10**, 1312 (1950).
 —, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **44**, 176 (1940).
 —, Endocrinology **37**, 341 (1945).
 KENDALL, E. C., Conference on Metabolic Aspects of Convalescence including Bone
 and Wound Healing, 10th Meeting, p. 87, 1945.
 KOCHAKIAN, C. D., ibid. 6th Meeting, p. 13, 1944.
 KOBERNICK, S. D., und MORE, R. H., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **74**, 602 (1950).
 LURIE, M. B., ZAPPASODI, P. u.a., Science **113**, 234 (1951).
 MEIER, R., u.a., Bull. Schw. Ak. Wiss. **8**, 34 (1952).
 QUITNER, H., u.a., Blood, in press.
 RAGAN, C. A., et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **72**, 718 (1950).
 RIGEON, CL. J., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **80**, 4 (1952).
 ROSENTHAL, R. L., ETESS, A. D., Acta haemat. **6**, 175 (1951).
 SELYE, H., „Stress“, S. 368, 385, 623, 720. ACTA-Verlag, Montreal 1950.
 SOKOLOFF, L., AMA Arch. Int. Med. **88**, 617 (1951).
 SPAIN, D. M., Science **112**, 335 (1950).
 SPRAGUE, R. G., u.a., AMA Arch. Int. Med. **85**, 199 (1950).
 STEBBINS, R. B., Fed. Proc. **9**, 345 (1950).
 STUDER, A. und FREY, J. R., Dermatologica **104**, 578 (1952).
 TEILEN, G., ENGBACH, H., et al., Acta endocrin. **27**, 162 (1959).
 TILLOTSON, F. W., AMA Arch. Path. **52**, 119 (1951).
 TURNER, F. B., und HOLLANDER, D. H., Bull. John Hopkins Hosp. **87**, 505 (1950).
 VERZAR, F., Schweiz. Med. Wschr. 1941, 30, 878.
 WHITE, A., Bull. New York Acad. Med. **24**, 26 (1948).
 WINTER, C. A., SILBER, R. H., STOERK, H. C., Endocrinology **47**, 60 (1950).
 ZOLLINGER, H. U., SPÜHLER, O., und ENDERLIN, M., Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.
8, 162, (1951).

Curriculum vitae.

Am 16. September 1926 wurde ich als Zürcherin in meiner Vaterstadt geboren. Hier besuchte ich auch die Schulen, und zwar von 1934 bis 1939 die Primarschule, hierauf das Gymnasium der Töcherschule. Im Jahre 1945 bestand ich die Matura. Anschließend nahm ich das Medizinstudium auf an der Universität Zürich. Meine Praktika absolvierte ich am Krankenhaus Frauenfeld und an der Medizinischen Klinik Zürich. Im Herbst 1951 machte ich das Staatsexamen und im folgenden Jahr übernahm ich einige Vertretungen.

